Münster i/W. 1934. Nr. 2/50

Med Diss.

Aus dem Pharmakologischen Institut der
Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster (Westf.)
Direktor: Professor Dr. med. Freund.

Der Einfluß des Strophantins auf die Milchsäurebildung.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität zu Münster (Westf.)

vorgelegt von

Heinz Többen
aus Münster (Westf.)

1-9-3-3

Gedruckt in der Dissertationsdruckerei Robert Kleinert, Quakenbrück.

Dekan: Prof. Dr. Esch.
Referent: Prof. Dr. Zipf.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Der Einfluß des Strophantins auf die Milchsäurebildung.

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit Untersuchungen über die Beeinflussung des anaeroben Kohlehydratstoffwechsels durch Strophantin. Das Vermögen der verschiedensten Organe, aus im Gewebe präformierten und aus zugesetzten Kohlenhydraten Milchsäure zu bilden, ist von Haarmann[1]) eingehend untersucht worden. Nach seinen Versuchen muß man grundsätzlich zwei Stoffwechseltypen bei den einzelnen Organen unterscheiden, je nachdem sie vorwiegend aus Glykogen oder aus Glukose Milchsäure bilden. Lediglich der quergestreifte Skelettmuskel zieht in erster Linie das Glykogen zur Milchsäurebildung heran, Glukose verwertet er nur in geringem Umfang. Die übrigen Muskulaturen, die glatte Muskulatur und die Herzmuskulatur, bauen im Gegensatz dazu Glykogen nur in geringem Maße zur Milchsäure ab, sie decken ihren Energiebedarf in erster Linie aus der Glukose. Alle sonstigen Organe entsprechen in ihrem Stoffwechseltypus dem glatten bezw. dem Herzmuskel. Die Verwendung von Hexosediphosphat geht im allgemeinen der Milchsäurebildung aus Glykogen parallel. Gegenstand dieser Arbeit ist die Untersuchung der Abänderung dieser Verhältnisse unter der Einwirkung von Strophantin.

Methodik.

Hinsichtlich der bei den Versuchen angewandten Methodik und der Zusammensetzung der Versuchsansätze wird auf die bereits genannte Schrift von Haarmann verwiesen. In Zusatzversuchen wurden statt 10 ccm Wasser 5 ccm Wasser und 5 ccm Strophantinlösung genommen. Die in den Versuchen wirksamen Strophantinkonzentrationen sind aus den Tabellen ersichtlich.

---

[1]) W. Haarmann: Ueber das Milchsäurebildungsvermögen d. Gewebe. Biochem. Z. Bd. 255, S. 103—124; Julius Springer, Berlin 1932.

Versuchsergebnisse.

In der ersten Versuchsserie wurde die Milchsäurebildung im Herzmuskel und ihre Beeinflussung durch Strophantin zunächst ohne Zusatz von Brennstoffen und dann nach Zusatz von Glukose und Glykogen geprüft. Die Ergebnisse sind aus den Tabellen 1a, 1b, 2, 3a und 3b ersichtlich. Aus den Versuchen ergibt sich, daß der anaerobe Kohlehydratstoffwechsel des Herzmuskels durch Strophantin weitgehend beeinflußt wird. Durch Anwendung von Strophantin in der gleichen Größenordnung, wie sie sich bei der therapeutischen Anwendung unter Zugrundelegung des von Weese[2]) festgestellten Verteilungsmodus für das Herz abschätzen läßt, erfolgt eine Steigerung der Milchsäurebildung, bei Erhöhung der Konzentration eine Hemmung der Milchsäurebildung aus im Gewebe selbst vorhandenen wie auch aus zugesetzten Kohlehydraten. Wir bezeichnen als „therapeutisch" die Konzentration, die die Milchsäurebildung steigert, und als „toxisch" diejenige, die die Milchsäurebildung hemmt. Die Höhe der toxischen oder therapeutischen Konzentration ist in jedem Einzelfalle etwas verschieden. Das Maximum der Steigerung der Milchsäurebildung liegt von Tier zu Tier wechselnd bei verschiedenen Konzentrationen, für gewöhnlich bei $2 \cdot 10^{-10}$, in anderen Fällen wieder bei $2 \cdot 10^{-8}$. Während man nach den Berechnungen Weeses als therapeutische Konzentration diejenige von $1 \cdot 10^{-7}$ anzusehen hätte, zeigen unsere Versuche also, daß das Maximum der Wirkung durchweg schon durch Konzentrationen hervorgerufen wird, die erheblich unter dieser errechneten therapeutischen Konzentration liegen. Um eine Uebersicht über die durchschnittliche Einwirkung des Strophantins auf die Milchsäurebildung zu erhalten, ist die durch die verschiedenen angewandten Konzentrationen hervorgerufene durchschnittliche Hemmung oder Steigerung aus der entsprechenden Anzahl von Versuchen errechnet und in Tabelle 3a angegeben worden. Tabelle 3b gibt eine Uebersicht über die Zahl der Versuche, in denen das Strophantin eine Steigerung oder Hemmung der Milchsäurebildung hervorrief oder aber wirkungslos blieb. In dieser Tabelle sind Abänderungen, die weniger als 5 % nach oben oder unten betragen, als in der Fehlerbreite der Versuche liegend und als nicht durch Strophantin hervorgerufen angesehen worden. Gleichzeitig gibt die Tabelle die bei den einzelnen Versuchsanordnungen aufgetretenen Höchstwerte der Steigerung oder Hemmung an.

---

[2]) H. Weese: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 155, 288, 1930; 141, 329, 1929 und 150, 14, 1903.

Tabelle 1a. Herz (Hund).

Nr.	Versuchsanordnung	Milchsäure: mg-% direkt	Kontrollversuch: ohne jeden Zusatz	Kontrollversuch: Zusatz	Strophantinkonzentration: $2 \cdot 10^{-10}$	Strophantinkonzentration: $2 \cdot 10^{-8}$	Strophantinkonzentration: $2 \cdot 10^{-6}$	Bemerkung
	ohne Zusatz	306	568	—	684	727	639	
1	Glukose	—	—	965	1047	1030	788	
	Glykogen	—	—	607	660	742	617	
	ohne Zusatz	286	480	—	532	522	480	
2	Glukose	—	—	904	986	840	806	
	Glykogen	—	—	560	552	526	448	
	ohne Zusatz	320	414	—	394	400	445	
3	Glukose	—	—	465	594	530	486	+ Herz-
	Glykogen	—	—	382	378	417	414	insuffizienz
	ohne Zusatz	138	238	—	266	234	229	
4	Glukose	—	—	417	440	450	342	
	Glykogen	—	—	247	276	276	252	
	ohne Zusatz	240	549	—	549	510	543	
5	Glukose	—	—	984	1028	843	846	
	Glykogen	—	—	552	540	519	501	
6	Glukose	180	392	1050	1070	1170	856	
	Glykogen	—	—	440	480	464	454	
7	Glukose	168	288	732	660	504	496	
	Glykogen	—	—	282	348	312	312	
8	Glukose	234	360	676	725	725	595	
	Glykogen	—	—	420	416	504	450	
9	Glukose	310	482	1260	1334	1195	988	
	Glykogen	—	—	566	590	505	460	
10	Glukose	210	360	546	575	425	340	
	Glykogen	—	—	384	366	378	390	
11	Glukose	225	370	704	708	640	509	
	Glykogen	—	—	320	382	332	332	
12	Glukose	363	552	645	720	660	675	
	Glykogen	—	—	402	456	450	462	Rind
13	Glukose	306	424	474	468	540	522	

Tabelle 1b. Herz (errechnet aus Tabelle 1a).

Nr.	Versuchsanordnung	Milchsäurenachbildung mg-%				%-Differenz gegenüber dem Kontrollversuch		
		Kontrollversuch	$2 \cdot 10^{-10}$	$2 \cdot 10^{-8}$	$2 \cdot 10^{-6}$	$2 \cdot 10^{-10}$	$2 \cdot 10^{-8}$	$2 \cdot 10^{-6}$
	ohne Zusatz	262	378	421	333	+ 44	+ 61	+ 27
1	Glukose	659	741	724	482	+ 12	+ 10	— 27
	Glykogen	301	354	436	311	+ 18	+ 45	+ 3
	ohne Zusatz	194	246	236	194	+ 27	+ 22	0
2	Glukose	618	700	554	520	+ 13	— 10	— 16
	Glykogen	274	266	240	162	— 3	— 12	— 41
	ohne Zusatz	94	74	80	125	— 21	— 15	+ 33
3	Glukose	145	274	210	166	+ 89	+ 45	+ 14
	Glykogen	62	58	97	94	— 6	+ 56	+ 52
	ohne Zusatz	100	128	96	91	+ 28	— 4	— 9
4	Glukose	279	302	312	204	+ 8	+ 12	— 27
	Glykogen	109	138	138	114	+ 27	+ 27	+ 5
	ohne Zusatz	309	309	270	303	0	— 13	— 2
5	Glukose	744	788	603	606	+ 6	— 19	— 19
	Glykogen	312	300	279	261	— 4	— 11	— 16
6	Glukose	870	890	990	676	+ 2	+ 13	— 22
	Glykogen	260	300	284	274	+ 15	+ 9	+ 5
7	Glukose	564	492	336	328	— 13	— 40	— 42
	Glykogen	114	180	144	144	+ 58	+ 26	+ 26
8	Glukose	442	491	491	361	+ 11	+ 11	— 18
	Glykogen	186	182	270	216	— 2	+ 45	+ 16
9	Glukose	950	1024	885	678	+ 8	— 7	— 29
	Glykogen	256	280	195	150	+ 9	— 24	— 41
10	Glukose	336	365	215	130	+ 9	— 36	— 61
	Glykogen	174	156	168	180	— 10	— 3	+ 3
11	Glukose	479	483	415	284	+ 1	— 13	— 41
	Glykogen	95	157	107	107	+ 65	+ 13	+ 13
12	Glukose	282	357	297	312	+ 27	+ 5	+ 11
	Glykogen	39	93	87	99	+ 138	+ 123	+ 154
13	Glukose	168	162	234	216	— 4	+ 39	+ 29

Tabelle 2. Herz (Hund).

Nr.	Versuchsanordnung Zusätze	Milchsäure: mg-% direkt	Kontrollversuch: ohne jeden Zusatz	Kontrollversuch: Zusatz	Kontrollversuch: Strophantin 2.10^{-6}	Milchsäurenachbildung mg-%: Kontrollversuch	Milchsäurenachbildung mg-%: Strophantin 2.10^{-6}	%-Differenz gegenüber Kontrollvers.: Strophantin 2.10^{-6}
	ohne Zusatz	225	454	—	490	229	265	+ 16
1	Glukose	—	—	900	702	675	477	— 29
	Glykogen	—	—	473	450	248	225	— 9
	ohne Zusatz	309	865	—	1075	556	766	+ 38
2	Glukose	—	—	1873	1650	1564	1341	— 14
	Glykogen	—	—	1088	735	779	426	— 45
3	ohne Zusatz	165	384	—	357	219	192	— 12
	Glukose	—	—	1047	918	882	753	— 15
	ohne Zusatz	180	223	—	231	43	51	+ 19
4	Glukose	—	—	450	310	270	130	— 52
	Glykogen	—	—	242	216	62	36	— 42
	ohne Zusatz	180	629	—	—	449	—	—
5	Glukose	—	—	1396	1030	1216	850	— 30
	Glykogen	—	—	850	859	670	679	+ 1
	ohne Zusatz	101	307	—	393	206	292	+ 42
6	Glukose	—	—	672	580	571	479	— 16
	Glykogen	—	—	500	398	399	297	— 26
	ohne Zusatz	314	396	—	440	82	126	+ 54
7	Glukose	—	—	885	640	571	326	— 43
	Glykogen	—	—	445	440	131	126	— 4
	ohne Zusatz	194	475	—	453	281	259	— 8
8	Glukose	—	—	1000	761	806	567	— 30
	Glykogen	—	—	510	440	316	246	— 22
	ohne Zusatz	216	485	—	480	269	264	— 2
9	Glukose	—	—	1168	1070	952	854	— 10
	Glykogen	—	—	755	1129	539	913	+ 69
	ohne Zusatz	207	326	—	347	119	140	+ 18
10	Glukose	—	—	862	500	655	293	— 55
	Glykogen	—	—	480	431	273	224	— 18
	ohne Zusatz	312	820	—	696	508	384	— 24
11	Glukose	—	—	1050	1265	738	953	+ 29
	Glykogen	—	—	735	665	423	353	— 17

Tabelle 3a. Durchschnittswerte (errechnet aus den Tabellen 1b und 2).

Versuchsanordnung	Strophantinkonzentration	Zahl der Versuche	Durchschnittl. Differenz gegenüber d. Kontrollversuche: %	Organe
ohne Zusatz	$2 . 10^{-10}$	5	+ 16	
ohne Zusatz	$2 . 10^{-8}$	5	+ 10	Herz
ohne Zusatz	$2 . 10^{-6}$	15	+ 13	
Glukose	$2 . 10^{-10}$	13	+ 13	
Glukose	$2 . 10^{-8}$	13	+ 1	Herz
Glukose	$2 . 10^{-6}$	24	— 21	
Glykogen	$2 . 10^{-10}$	12	+ 25	
Glykogen	$2 . 10^{-8}$	12	+ 25	Herz
Glykogen	$2 . 10^{-6}$	22	+ 3	

Tabelle 3b. Höchstwerte (entnommen aus den Tabellen 1b und 2).

Versuchsanordnung	Art der Aenderung der Milchsäurebildung	Zahl der Versuche	Höchstwerte der Differenz gegenüber dem Kontrollversuch: %
ohne Zusatz	Steigerung	13	+ 61
ohne Zusatz	ohne Aenderung	5	
ohne Zusatz	Hemmung	7	— 24
Glukose	Steigerung	19	+ 89
Glukose	ohne Aenderung	4	
Glukose	Hemmung	27	— 61
Glykogen	Steigerung	21	+ 154
Glykogen	ohne Aenderung	10	
Glykogen	Hemmung	15	— 45

Bezeichnend ist, daß die Milchsäurebildung aus den im Gewebe präformierten Kohlehydraten durch die verschiedenen angewandten Konzentrationen im Durchschnitt gesteigert wird (+ 16, + 10, + 13 %). Die Streuungsbreite zwischen Maximum der Steigerung und Maximum der Hemmung liegt dabei zwischen + 61 und — 24 %. Von besonderem Interesse ist die durch Strophantin bewirkte Beeinflussung der Milchsäurebildung aus Glukose; denn nach den eingangs wiedergegebenen Untersuchungsergebnissen Haarmanns stellt Glukose den Hauptenergiespender für den Herzmuskel dar. Die Milchsäurebildung aus Glukose wird bei Anwendung genügend starker Strophantinverdünnungen gesteigert, bei Anwendung hoher toxischer Gaben dagegen gehemmt. Die Verbesserung des Glykogenabbaues durch Strophantin ist sehr erheblich (Höchstwert + 154 %), die Hemmung desselben durch toxische Strophantingaben ist dagegen weit schwächer als die des Glukoseabbaus. Aus den Versuchen ergibt sich, daß das Fermentsystem, das den Abbau der Glukose in die Wege leitet, gegenüber hohen Strophantinkonzentrationen empfindlicher ist als die fermentativen Vorgänge, die die Spaltung des Glykogens bis zur Milchsäure durchführen.

Die Versuche der zweiten Versuchsserie zeigen, daß die Strophantinwirkung nicht auf den Herzmuskel beschränkt ist. Es wurde hier die Milchsäurebildung im Skelettmuskel des Kaninchens aus Glykogen und Hexosediphosphat geprüft, ferner das Milchsäurebildungsvermögen von Hirn und Lunge aus zugesetzter Glukose. Die Versuchsergebnisse sind in den Tabellen 4a, 4b, 5a und 5b enthalten. Die Versuche lassen erkennen, daß die Strophantinwirkung auch an anderen Organen nachweisbar ist, die nicht zu den Angriffspunkten der Herzmittel gezählt werden. Die Muskulaturen von verschiedenen Tieren verhalten sich Strophantin gegenüber nicht gleichmäßig. Je nach der Konzentration führt das Strophantin zu einer Steigerung oder Hemmung der Milchsäurebildung aus Glykogen. Das Optimum der Wirkung liegt von Tier zu Tier wechselnd bei verschiedenen Strophantinkonzentrationen. Selbst bei den höchsten Strophantinkonzentrationen kommt es in einigen Fällen zu keiner Hemmung der Milchsäurebildung, in anderen Fällen wiederum ist die Hemmungswirkung stark ausgesprochen. Der Abbau von Hexosediphosphat unter der Strophantinwirkung verläuft ähnlich wie beim Glykogen. Auch hier wird in der Mehrzahl der Fälle die Milchsäurebildung gesteigert, lediglich in einem Falle stark herabgesetzt. Das Optimum der Wirkung liegt für das Hexosediphosphat ebenfalls bei den stärkeren Verdünnungsgraden. Die Steige-

Tabelle 4a.

Nr.	Zusätze	Milchsäure: mg-% direkt	Kontrollversuch: ohne jeden Zusatz	Kontrollversuch: Zusatz	Strophantinkonzentration: $2 \cdot 10^{-10}$	Strophantinkonzentration: $2 \cdot 10^{-8}$	Strophantinkonzentration: $2 \cdot 10^{-6}$	Organ und Versuchstier
1	Glykogen	480	912	1476	1586	1566	1560	Muskel
	Hexosediph.	480	912	1125	1236	1344	1170	Kaninchen
2	Glykogen	514	644	900	915	1058	995	Muskel
	Hexosediph.	514	644	1052	1035	1122	1142	Kaninchen
3	Glykogen	424	460	992	1032	1070	960	Muskel
	Hexosediph.	424	460	568	725	675	585	Kaninchen
4	Glukose	319	314	1164	1120	962	945	Hirn Hund
5	Glukose	167	167	730	695	660	640	Hirn Hund
6	Glukose	171	157	615	615	608	742	Hirn Hund
7	Glukose	132	126	425	412	346	337	Lunge Hund
8	ohne Zusatz	685	920	—	995	970	885	Muskel
	Glykogen	685	920	1522	1465	1306	1227	Kaninchen
9	Glykogen	332	386	686	722	624	616	Muskel
	Hexosediph.	332	386	586	500	492	462	Kaninchen

Tabelle 4b (errechnet aus Tabelle 4a).

Nr.	Zusätze	Milchsäurenachbildung mg-%				%-Differenz gegenüber d. Kontrollversuch			Organ und Versuchstier
		Kontrollversuch	$2 \cdot 10^{-10}$	$2 \cdot 10^{-8}$	$2 \cdot 10^{-6}$	$2 \cdot 10^{-10}$	$2 \cdot 10^{-8}$	$2 \cdot 10^{-6}$	
1	Glykogen	996	1106	1086	1080	+ 11	+ 9	+ 8	Muskel
	Hexosediph.	645	756	864	690	+ 17	+ 34	+ 7	Kaninchen
2	Glykogen	368	401	544	481	+ 4	+ 41	+ 25	Muskel
	Hexosedip.	538	521	608	628	— 3	+ 13	+ 17	Kaninchen
3	Glykogen	568	608	646	536	+ 7	+ 14	— 6	Muskel
	Hexosediph.	144	301	251	161	+109	+ 74	+ 12	Kaninchen
4	Glukose	845	801	643	626	— 5	— 24	— 26	Hirn Hund
5	Glukose	563	528	493	473	— 6	— 12	— 16	Hirn Hund
6	Glukose	444	444	437	571	0	— 2	+ 29	Hirn Rind
7	Glukose	293	280	214	205	— 4	— 27	— 30	Lunge Hund
8	ohne Zus.	235	310	285	200	+ 32	+ 21	— 15	Muskel
	Glykogen	837	780	621	542	— 7	— 26	— 35	Kaninchen
9	Glykogen	354	390	292	284	+ 10	— 18	— 20	Muskel
	Hexosediph.	254	168	160	130	— 34	— 37	— 49	Kaninchen

Tabelle 5a. Durchschnittswerte (errechnet aus der Tabelle 4b).

Versuchsanordnung	Strophantinkonzentration	Zahl der Versuche	Durchschnittl. Differenz gegenüber d. Kontrollversuche: %	Organe
Glykogen	2.10^{-10}	5	+ 5	
Glykogen	2.10^{-8}	5	+ 4	Muskel
Glykogen	2.10^{-6}	5	— 6	
Hexosediphosphat	2.10^{-10}	4	+ 22	
Hexosediphosphat	2.10^{-8}	4	+ 21	Muskel
Hexosediphosphat	2.10^{-6}	4	— 3	
Glukose	2.10^{-10}	3	— 4	
Glukose	2.10^{-8}	3	— 13	Hirn
Glukose	2.10^{-6}	3	— 4	(ohne Berücksichtigung von Nr. 7 Tab. 4b)

Tabelle 5b. Höchstwerte (entnommen aus Tabelle 4b).

Versuchsanordnung	Art der Aenderung der Milchsäurebildung	Zahl der Versuche	Höchstwerte der Differenz gegenüber dem Kontrollversuch: %
Glykogen	Steigerung	8	+ 41
Glykogen	ohne Aenderung	1	
Glykogen	Hemmung	6	— 35
Hexosediphosphat	Steigerung	8	+ 109
Hexosediphosphat	ohne Aenderung	1	
Hexosediphosphat	Hemmung	3	— 49
Glukose	Steigerung	1	+ 29
Glukose	ohne Aenderung	3	
Glukose	Hemmung	5	— 26

rung der Milchsäurebildung aus Hexosediphosphat ist durchschnittlich stärker als diejenige aus Glykogen. Die Glykolyse im Hirn- und Lungengewebe verläuft auf anderen Wegen wie die Glykolyse in anderen Organen, z. B. im Herzmuskelgewebe. Bekanntlich entstehen bei dem Abbau der Glukose im Hirngewebe intermediär keine Hexosediphosphorsäureester. Da die Spaltung des Glukosemoleküls im Herzgewebe einerseits und im Hirngewebe andererseits durch vollkommen verschiedene Fermente vollzogen wird, so könnte man auch erwarten, daß die Strophantinwirkung auf die Hirnglykolyse ein anderes Wirkungsbild zeigt als bei der Herzglykolyse. Die Glykolyseversuche an Hirn- und Lungengewebe zeigen den ziemlich starken Einfluß des Strophantins auf die Glukoseverwertung in diesen Organen. Die Milchsäurebildung wird im allgemeinen mit ansteigender Konzentration des Strophantins verschlechtert. Auffälligerweise führt Strophantin im Rinderhirn bei der höchsten Strophantinkonzentration zu einer starken Aktivierung des Glukoseabbaues, während bei Hundehirn die gleiche Konzentration die Glykolyse bereits stark geschädigt hat.

Als besondere Stoffwechselleistung wurde die Fähigkeit des Gewebes, Milchsäure bei Sauerstoffabschluß zum Verschwinden zu bringen, durch Haarmann[3]) sichergestellt. Dieser anoxybiotische Milchsäureschwund stellt einen neuen Entgiftungsweg für die Milchsäure dar. Wir dürften wohl nicht fehlgehen in der Annahme, daß das anoxybiotische Verschwinden der Milchsäure die Resynthese zu Kohlehydrat einleitet und somit der Ausdruck für die Resynthesefähigkeit des Organismus ist. Die Beeinflussung des anaeroben Milchsäureschwundes im Gewebsbrei durch Gifte und Hormone ist deshalb von Bedeutung, weil sie uns weitgehende Einblicke in die Stoffwechselleistungen der Gewebe gibt.

Die Konzentration der Versuchsansätze an Monobromazetat, auf die freie Säure bezogen, beträgt in unseren Versuchen einheitlich 1 : 500. Da, wie Haarmann zeigen konnte (siehe die eben genannte Schrift), die Größenordnung des anaeroben Milchsäureschwundes abhängig ist von der Laktatkonzentration, wurde in der Mehrzahl der Versuche die Laktatkonzentration durch Zusatz von Laktat erhöht. Die Versuchsergebnisse sind in den

[3]) W. Haarmann: Ueber den Einfluß von Monobromacetat auf den Kohlehydratstoffwechsel und über den anaeroben Milchsäureschwund. Biochem. Z. Bd. 256, S. 326 ff.; J. Springer, Berlin 1932.

Tabelle 6a. Monobromacetat.

Nr.	Milchsäure: mg-%					Organ	Versuchstier	Bemerkung
	direkt	Kontrolle	$2 \cdot 10^{-10}$	$2 \cdot 10^{-8}$	$2 \cdot 10^{-6}$			
1	1167	1206	1086	1101	1065	Herz	Rind	Laktat
2	990	780	654	723	813	Leber	Hund	Laktat
3	1290	1119	1176	1188	1149	Leber	Hund	Laktat
4	1386	1110	910	1208	1100	Hirn	Hund	Laktat
5	1370	1070	1124	1174	1085	Hirn	Hund	Laktat
6	1468	1082	1090	945	1050	Hirn	Hund	Laktat
7	1013	982	982	988	1043	Muskel	Kaninchen	Laktat
8	306	281	268	302	300	Herz	Hund	
9	286	242	202	242	246	Herz	Hund	
10	320	289	231	329	322	Herz	Hund	
11	138	130	131	117	130	Herz	Hund	
12	240	183	201	216	204	Herz	Hund	

Tabelle 6b. Monobromacetat.

Nr.	mg-%-Differenz gegenüber dem direkt. Vers.				%-Differenz gegenüber dem direkten Versuch				Organ	Versuchstier
	Kontrolle	2.10^{-10}	2.10^{-8}	2.10^{-6}	Kontrolle	2.10^{-10}	2.10^{-8}	2.10^{-6}		
1	+ 39	— 81	— 66	—102	+ 3	— 7	— 6	— 9	Herz	Rind
2	—210	—336	—267	—177	—21	—34	—27	—18	Leber	Hund
3	—171	—114	—102	—141	—13	— 9	— 8	—11	Leber	Hund
4	—276	—476	—178	—286	—20	—34	—13	—21	Hirn	Hund
5	—300	—246	—196	—285	—22	—18	—14	—21	Hirn	Hund
6	—386	—378	—523	—418	—26	—26	—36	—28	Hirn	Hund
7	— 31	— 31	— 25	+ 30	— 3	— 3	— 2	+ 3	Muskel	Kaninchen
8	— 25	— 38	— 4	— 6	— 8	—12	— 1	— 2	Herz	Hund
9	— 44	— 84	— 44	— 40	—15	—29	—15	—14	Herz	Hund
10	— 31	— 89	+ 9	+ 2	—10	—28	+ 3	+ 1	Herz	Hund
11	— 8	— 7	— 21	— 8	— 6	— 5	—15	— 6	Herz	Hund
12	— 57	— 39	— 24	— 36	—24	—16	—10	—15	Herz	Hund

Tabelle 7. Monobromacetat.

Anaerober Milchsäureschwund. Durchschnittswerte (err. aus Tab. 6b).

Versuchsanordnung	Strophantinkonzentration	Zahl der Versuche	Durchschnittlich anaerob geschwundene Milchsäure: %-Differenz gegenüber direktem Versuch	Durchschnittliche Verbesserung oder Verschlechterung des anaeroben Milchsäureschwundes: %-Differenz gegenüber Kontrollversuch
Monobromacetat	Kontrollversuch	12	— 13,8	
Monobromacetat	2.10^{-10}	12	— 18,4	— 33
Monobromacetat	2.10^{-8}	12	— 12,0	+ 13
Monobromacetat	2.10^{-6}	12	— 11,8	+ 14

Tabelle 8. Strophantinvergiftung.

1—3 Kaninchen.

Nr.	Milchsäure: mg-% direkt	Null	Glukose	Fruktose	Glykogen	Hexosediphosphorsäure	Organ	Versuchsbedingungen
	356	384	436	—	420	—	Herz	
1	177	669	714	768	1629	1293	Muskel	normal
	500	752	784	796	1260	1284	Muskel	vergiftet
	219	309	321	—	—	—	Herz	
2	264	750	801	843	1659	1116	Muskel	normal
	348	776	806	790	1402	1188	Muskel	vergiftet
	144	374	418	—	—	—	Herz	
	426	627	615	612	1128	1248	Muskel	normal
3	—	—	—	—	852	—	Muskel	normal + Stroph. 10^{-5}
	—	578	560	580	1112	842	Muskel	vergiftet
	—	—	—	—	644	—	Muskel	vergiftet + Stroph. 10^{-5}

Tabellen 6a, 6b und 7 zusammengestellt. Aus den Versuchen geht hervor, daß kleine Strophantingaben das anoybiotische Verschwinden der Milchsäure anregen, hohe Konzentrationen dagegen stark hemmen. Das Optimum der Wirkung liegt bei den einzelnen Versuchen nicht einheitlich. Es liegt im allgemeinen bei der stärksten von uns angewendeten Verdünnung von $2 . 10^{-10}$. Höhere Konzentrationen verschlechtern durchschnittlich die Fähigkeit der Gewebe, Milchsäure ohne Sauerstoff zum Verschwinden zu bringen. Tabelle 7 zeigt, daß Strophantin in der Konzentration $2 . 10^{-10}$ zu einer durchschnittlichen Verbesserung des anaeroben Milchsäureschwundes um 33 % führt, in den Konzentrationen $2 . 10^{-8}$ und $2 . 10^{-6}$ dagegen zu einer durchschnittlichen Verschlechterung von 13 und 14 %.

Gegen die Versuche am Gewebsbrei ist der Einwand möglich, daß die dabei willkürlich gewählten Konzentrationen nicht denen entsprechen, die sich bei der Darreichung am lebenden Tier im Herzen bezw. in den anderen Organen finden. Es wurden deshalb Versuche angestellt, bei denen intravenös eine Strophantinlösung bis zum Herzstillstande infundiert wurde. Dabei war am Stoffwechsel des Herzens die Auswirkung der toxischen Konzentration zu erwarten, während über die Konzentration in den übrigen Organen zunächst nichts vorausgesagt werden konnte. In der letzten Versuchsserie wurden also die Aenderungen des Stoffwechsels der Herz- und Skelettmuskulatur strophantinvergifteter Kaninchen untersucht. In Urethannarkose wurden die Tiere durch langsames Einlaufenlassen von Strophantinlösung in die Halsvene getötet. Zu Vergleichszwecken wurde in der Narkose vor dem Einlaufenlassen der Lösung eine hintere Extremität abgebunden. Der Stoffwechsel der Muskulatur dieser Extremität wurde sofort untersucht. Nach Vergiftung des Tieres mit Strophantin wurde dann die Muskulatur des anderen Beines und die Herzmuskulatur untersucht. Die Ergebnisse dieser Versuche finden sich in Tabelle 8. Der mit Strophantin vergiftete Herzmuskel hat die Fähigkeit, Glukose zu Milchsäure abzubauen, fast völlig verloren. Die Stoffwechselleistungen des vergifteten Skelettmuskels sind ebenfalls weitgehend geschädigt worden. In Versuch 1 überführt der normale Muskel fast doppelt soviel Glykogen in Milchsäure wie der vergiftete Muskel. Die Fähigkeit, aus Hexosediphosphat Milchsäure zu bilden, hat in den Versuchen 1 und 2 nicht gelitten, stark dagegen in Versuch 3. Das Milchsäurebildungsvermögen aus Glykogen ist in diesem Versuch aber völlig erhalten geblieben. Nachträglich noch zugesetztes

Strophantin wirkt auf den Glykogenabbau des vergifteten Muskels stärker hemmend ein als auf den des normalen.

Die Versuche an Herzen, die intra vitam durch Strophantin zum Stillstand gebracht worden sind, zeigen also hinsichtlich ihres Stoffwechsels dasjenige Verhalten, das bei den Versuchen mit Zusatz von Strophantin zum Muskelbrei als toxische Wirkung bezeichnet worden ist, wodurch die Berechtigung zu dieser Auffassung gegeben wird.

LEBENSLAUF.

Am 4. Oktober 1908 wurde ich in Münster in Westfalen geboren als Sohn des späteren Universitätsprofessors Dr. med. Heinrich Többen und seiner inzwischen verstorbenen Ehefrau Irene Többen geb. Tophoff. Nach dreijährigem Besuch der Vorschule kam ich auf das Städtische Gymnasium in Münster, das ich nach neun Jahren mit dem Zeugnis der Reife verließ.

Dann studierte ich Medizin an den Universitäten München, Freiburg, Berlin und Münster und an der Medizinischen Akademie in Düsseldorf. Das Staatsexamen bestand ich im Herbst 1932 in Münster. Zurzeit bin ich als Medizinalpraktikant an der I. Medizinischen Klinik in München tätig.

Heinz Többen.